Aus dem Robert Koch-Institut Berlin
(Direktor: Prof. Dr. Dr. HANS KRÖGER)

Leistungsminderung nach experimenteller Virusencephalitis
Modellversuch an der Maus mit histologischer Auswertung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
MICHAEL WELTE
Tübingen

1977

Referent: Prof. Dr. med. Georg Henneberg
Korreferent: Prof. Jorge Cervos-Navarro

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 22. 12. 1977

Gliederung

Abstract 439

Zusammenfassung 440

Thematik und Problemstellung 440

Material und Methoden 442

1. Beobachtung der Symptome 442
2. Evasionsversuch 442
3. Irrgartenversuch 442
4. Rotierender Stab-Versuch 444
5. Histologie 444

Ergebnisse 444

1. Beobachtung der Symptome 444
2. Evasionsversuch 445
3. u. 4. Irrgarten und rotierender Stab-Versuch 445
5. Histologie 449

Diskussion und Betrachtung der Ergebnisse 460

Literatur 462

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 236, 439–463 (1976)

Aus dem Robert Koch-Institut des Bundesgesundheitsamtes, Berlin (West)

Leistungsminderung nach experimenteller Virusencephalitis Modellversuche an der Maus mit histologischer Auswertung

Decrease in Efficiency after Experimental Virus Encephalitis Small Scale Experimental Tests on Mice and Histologic Evaluation

Michael Welte

Mit 21 Abbildungen · Eingegangen am 25. Juni 1976

Abstract

Two different experiments were set up in order to test the efficiency of 281 mice which had been infected intracerebrally with yellow fever virus 17 D of various dilutions (10^{-1} -10^{-5}); the tests were run after two time periods (40–55 days after infection = I. date, and 97 and 160 days after infection = II. date).

In the first experimental set-up the animals were to find their food in a labyrinth – after 24 hours without food, (Labyrinth-Experiment, Fig. 1). The time was taken from the moment when the mouse was put into the cage until the moment when it ate from the food. 4.37 min. were considered to be "standard time".

In the second experiment the mice were placed on a horizontal rod rotating round an axle (Rotating Rod Experiment, Fig. 2a,b,c). The time was measured for how long the animals could stay on the rod. $^{90}/_{10}$ sec. were ascertained as "standard time".

The following results were obtained: The difference in time regarding the I. and II. date is clearly noticed by the experiment with the rotating rod. The performance time of the animals was almost doubled after the 2nd time period (Table 4a and b, Fig. 3a and b), i.e. the animals could stay on the rod almost twice as long as after the first time period, which means that the recovery process of the animals can be measured by means of the rod experiment. In this respect the experiment with the labyrinth is less suitable.

The recovery of the animals as well as the residual damages depend on the inoculated virus dilutions (Table 5a and b, Fig. 4a and b, Tables 7 and 8, Fig. 21a and b).

The histologic findings of the animals show lesions in all regions of the Central Nerve System (Fig. 6–20, Table 2).

The deficiencies of the animals which are due to diffuse damages of the Central Nerve System are demonstrated by the rotating rod experiment, whereas the labyrinth experiment verifies the shortcomings of the cornu ammonis (olfactory brain).

The rotating rod experiment is the more sensitive of the two models as the majority of the lesions are distributed diffusely on the Central Nerve System.

The severe lesions of the Central Nerve System which are supported by histologic findings – even 160 days after infection, are confirmed by the deficiencies in the performance processes of the animals (delayed damages).

Discussions have taken place regarding whether the experimental results of the animals can be applied to assessing latent or delayed damages in children after an encephalitis. The latter could concern in how far the course of an encephalitis depends on the originating virus dosis and could also relate to the development of delayed damages. The knowledge regarding the formation of delayed damages, their assessment as well as the prevention of encephalitis in infants would thus be greatly improved.

In order to judge therapeutic measures on animals the rotating rod experiment appears to be very suitable since each stage of the illness enables an assessment of the state of the desease.

Zusammenfassung

281 Mäuse, die in verschiedenen Verdünnungsstufen (10^{-1}–10^{-5}) intracerebral mit Gelbfiebervirus 17 D infiziert wurden, sind an zwei Terminen (40–55 Tage p.i. = I. und 97 und 160 Tage p.i. = II. Termin) in zwei verschiedenen Versuchsanordnungen auf ihre Leistungsfähigkeit getestet worden.

1. Versuchsanordnung: der Irrgartenversuch (Abb. 1) mit Messung der Laufzeiten.
2. Versuchsanordnung: der rotierende Stab-Versuch (Abb. 2a,b,c) mit Messung der Laufzeiten, d.h. hier: der Verweildauer auf dem Stab.

In Abhängigkeit von der Infektionsdosis (Virusmenge) traten Leistungsausfälle auf, die sich in Veränderungen der Laufzeiten am II. Termin ausdrücken. Die Genesung der Tiere lies sich in einer Verdoppelung der Laufzeiten am II. Termin im rotierenden Stab-Versuch ablesen (Tab. 4a u. b, Abb. 3a, b).

Auch der Grad der Genesung der Tiere war von der inokulierten Virusverdünnung abhängig.

Die Ursache der Leistungsausfälle war in Läsionen des ZNS zu sehen, die histologisch belegt wurden.

Im Anschluß an die Untersuchungen werden Betrachtungen über die Möglichkeit einer Übertragung der Ergebnisse dieser Versuche auf den Menschen zur Beurteilung von Spätschäden des an Encephalitis erkrankten Kindes angestellt.

Thematik und Problemstellung

Die relativ hohe Anzahl geistig, körperlich oder seelisch behinderter Kinder (35, 36), deren Schwierigkeiten bei der Aufnahme und Eingliederung in unsere Gesellschaft hinreichend bekannt sind (4), sollte Anlaß sein, die Forschung über die Ursachen dieser Störungen voranzutreiben (13, 34). Während früher vor allem genetische (11, 17), traumatische (29) oder perinatale Schäden als Ursache vermutet wurden, besteht heute kein Zweifel, daß viele der degenerativen Erkrankungen des ZNS übertragbar sind (7, 31). Einer besonderen Beachtung bedürfen Kinder (34), die außer einer „minimal brain dysfunction" keinerlei Zeichen einer Erkrankung des ZNS haben. Denn bei ihnen werden die Symptome einer Hirnschädigung häufig erst dannn deutlich, wenn sie mit stärkerer Leistungsanforderung konfrontiert werden, zum Beispiel bei der Einschulung (8).

Spezielle Infektionskrankheiten werden als eine häufige Ursache der oben genannten Schäden angenommen (23, 31, 37). So gibt z. B. Lässker (23) die Zahl der durch Encephalitis bedingten Epilepsien mit 11,8 Prozent an. Dieser Wert liegt mit großer Wahrscheinlichkeit noch höher, da ein Teil der Encephalitiden inapparent verläuft (12, 20, 23, 25, 26, 32). Außerdem konnten Price und Ka-

SAHARA (18, 28) unter anderem zeigen, daß vor allem bei einer virusbedingten Infektion die Gefahr besteht, daß Viren über längere Zeit ohne sichtbare Krankheitszeichen in den Geweben und Organen des Menschen persistieren. Monate bis sogar Jahre nach der Infektion kann es zu Krämpfen, Paresen oder Demenz führen. ASHER (1) zeigte, daß sich bei Patienten, die sich klinisch völlig von einer Tick-Borne-Encephalitis erholt hatten, Jahre später eine Epilepsie entwickelte. Bei Versuchen mit Rhesusaffen wurde das Virus der Tick-Borne-Encephalitis im Gehirn der Tiere bis zu 199 Tage post inocculationem nachgewiesen, auch bei Tieren, die vorher klinisch nicht auffällig waren (1). Auch die üblichen serologischen Nachweismethoden auf spezifische Antikörper versagen hier häufig (28, 18). JACK (15) äußert sich über den fehlenden Virusnachweis: „Leider gibt es keine veröffentlichten Daten über Zellkulturen, angelegt vom ZNS geistig retardierter Patienten, deren Todesursache nicht der Mentalschaden war."

So stellt sich die Frage, ob die oben genannten Schäden bei Kindern und Jugendlichen im Sinne des SIGURDSSON's Konzept (19) als „slow virus infection" verstanden werden müssen, oder ob es sich dabei um direkte Folgeschäden der überstandenen Encephalitis handelt. Sinnvoll wäre es daher, alle Modellversuche an Versuchstieren auf diesem Gebiet über einen längeren Zeitraum zu erstrekken, um aufzudecken, ob der pathologische Prozeß fortschreitet oder sistiert. Obwohl die Diskussion über die Übertragbarkeit der Ergebnisse des Tierversuchs auf den Menschen noch offen ist (5, 21), so kann doch Modellen, die möglichst wenig von der Subjektivität des Betrachters abhängen, die Aussagekraft nicht abgesprochen werden.

Um die obengenannten Probleme einer Klärung näher zu bringen, sollte im Tierversuch ein Modell entwickelt werden, bei dem eine Encephalitis erzeugt wird, deren Folgen durch objektive Testmethoden beurteilt und durch histologische Befunde belegt werden können. Dieses Modell sollte außerdem zu jeder Zeit der Erkrankung einen möglichst genauen Aufschluß über den Schweregrad der Encephalitis geben. Mit einer solchen Versuchsanordnung wäre es dann auch möglich, in jedem Stadium der Krankheit die jeweiligen Erfolge bzw. Mißerfolge einer Therapie zu Beurteilen.

Um dies zu erreichen, wurde zu Vergleichszwecken der Irrgartenversuch von HENNEBERG et al. (14) verwandt, der, wie dort gezeigt wurde, Angaben über die Schäden im Riechhirn der Maus zu machen gestattet, die auch histologisch durch Läsionen im Cornu Ammonis bestätigt wurden. Da nach den Angaben von BENNET (2, 3) anzunehmen ist, daß Schäden des Riechhirns erst relativ spät zu klinisch auffälliger Symptomatik führen, sollten andere Modelle gefunden werden, die schon eher Aufschluß über zentrale Ganglienzellschädigungen geben würden. Diese Modelle sollten auch Schäden in anderen Regionen des Gehirns anzeigen, z. B. Störungen des Gleichgewichtssinns und der Motorik. Bei der Suche nach weiteren Testmethoden wurden Lernversuche (5, 16) wegen des hohen Zeitaufwandes verworfen. Auch der „falling mice test" von COTZIAS (6) erschien ungeeignet. Versuchsweise wurden zwei Modelle ausgewählt, die der pharmakologischen Versuchstiertestung entstammen: der Evasionsversuch und wegen der aller Wahrscheinlichkeit nach guten statistischen Auswertbarkeit der Versuch des rotierenden Stabes (9, 33).

Zur Bestätigung der Testergebnisse wurden Stichproben histologisch untersucht. Dabei muß man sich darüber klar sein, daß ohne eine genaue Zählung der Nervenzellen, wie sie unlängst LANGE und THORNER (22) gelang, eindeutige Angaben

über die Schäden im ZNS nicht gemacht werden können. Nach Daniel (7) kann der normale Betrachter eine Verringerung der Neuronenzahl erst dann erkennen, wenn deren Verlust ca. 50% überschreitet.

Material und Methoden

In zwei Vorversuchen (Versuch 1 und 2) wurden Beobachtungen über das Verhalten einiger i.c. mit Gelbfiebervirus infizierter Mäuse gemacht.

1. Beobachtung der Symptome: Eine Liste der bei Gelbfieber-Encephalitis zu erwartenden leichten Symptome wurde angefertigt. 16 Tiere, die mit der Verdünnungsstufe 10^{-5} und 8 Tiere, die mit der Verdünnungsstufe 10^{-4} infiziert wurden, waren anfänglich im Abstand von 2 Tagen, später im Abstand von 5 Tagen, zum ersten Mal am 8. Tag p.i., auf diese Symptome hin über einen Zeitraum von 28 Tagen beobachtet worden.

2. Evasionsversuch: Jeweils ein Tier wurde in eine Drigalski-Schale mit einem Durchmesser von 150 mm und einem Rand von 30 mm Höhe gesetzt und die Zeit gestoppt, die das Tier bis zum Verlassen der Schale benötigte. Dies sollte ein „Verhaltenstest" sein, der Angaben über die Anpassungsfähigkeit an die neue Umgebung, die Neugierde, die Entschlußkraft und den Mut des Tieres gibt.

In den Hauptversuchen, Irrgarten und rotierender Stab-Versuch, wurden 281 Spf-Mäuse (Random-Bred-Swiss-Mäuse), die sich aus 4 Chargen zur Gelbfieberimpfstofftiterbestimmung rekrutierten, getestet. Zum Zeitpunkt der i.c. Infektion waren die Tiere 21 ± 1 Tag alt (Anfang der Geschlechtsreife) und ca. 7–10 g schwer. Es wurden jeweils 6 Männchen und 6 Weibchen pro Verdünnungsstufe (10^{-1} bis 10^{-5} im Zehnerschritt) mit 0,02 ml Virussuspension des 17 D-Gelbfiebervirus infiziert. Pro Charge gingen drei Ampullen in die Titerbestimmung ein. Die überlebenden 281 Tiere, die je nach Viruskonzentration Krankheitsphasen mit verschiedenen Krankheitssymptomen durchgemacht hatten, wurden an zwei Laufterminen getestet. Dabei wurden die Tage 40–55 p.i. als früher (I), die Tage 97 und 160 p.i. als später (II) Lauftermin zusammengefaßt (Tab. 1).

Tabelle 1. Aufschlüsselung der 281 Mäuse und der beiden Lauftermine
Table 1. Distribution of 281 mice in two tests

Charge Nr.	LD 50/ml	Anzahl der Versuchstiere	Lauftermine (Tage p.i.) I	II
83/66	20591	61	44	166
		32	47	
112/69	569255	46	40	166
177/1/74	166238	72	55	97
177/2/74	75538	70	55	97

3. Irrgartenversuch: Der Irrgarten sowie die Versuchsanordnung von Henneberg et al. (14) wurden übernommen (Abb. 1). Es wurde jedoch von Anfang an die gesamte Population eines Käfigs, maximal 6 Tiere auf einmal, in den Irrgarten gesetzt. Die Kennzeichnung der Tiere wurde auch hier mit Pikrinsäure vorgenommen, sie waren auch nach über drei Monaten gut identifizierbar. Als Kontrolle dienten beim Irrgartenversuch die Werte der 164 normalen Tiere von Henneberg et al. (14) mit einer Laufzeit von 4,37 Min.

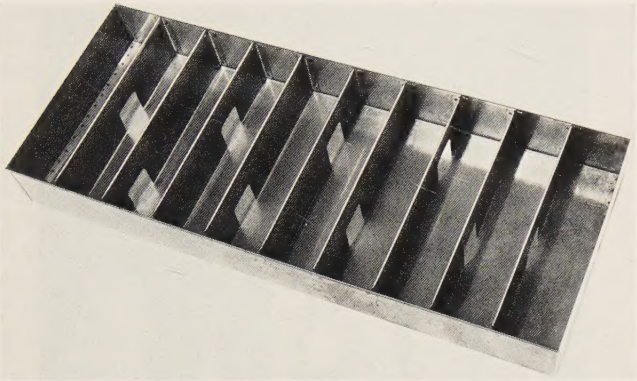

Abb. 1. Das Modell des Irrgartens. Aus: HENNEBERG et al. (14).
Fig. 1. The prototype of the labyrinth garden.

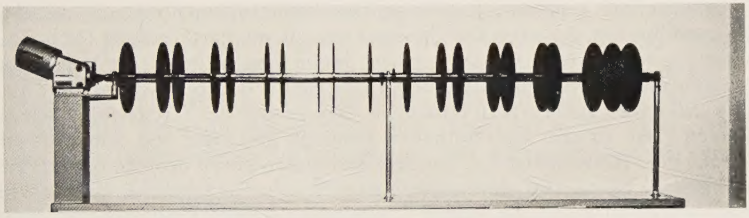

Abb. 2a. Das Modell des rotierenden Stabes.
Fig. 2a. The prototype of the rotating rod.

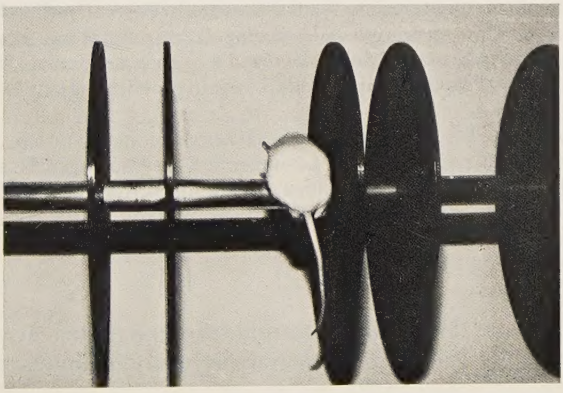

Abb. 2b. Die Maus auf dem rotierenden Stab.
Fig. 2b. The mouse on the rotating rod.

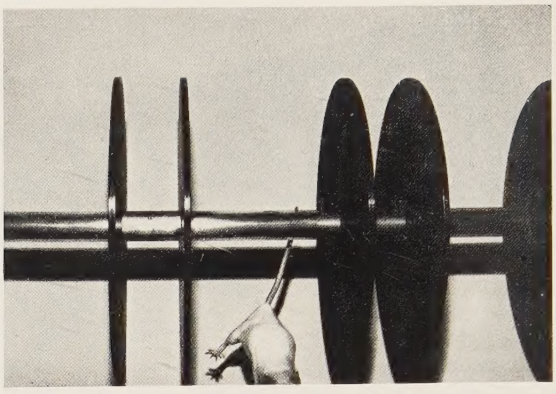

Abb. 2c. Man kann gut erkennen, daß die Maus beim Herunterfallen versucht, mit dem Schwanz „nachzugreifen".

Fig. 2c. It can be seen that the mouse tries "to grip" with the tail when falling down

4. Rotierender Stab-Versuch[1]*:* Jeweils ein Tier wurde auf einen waagerechten Metallstab mit Kunststoffüberzug, der einen Durchmesser von 20 mm hatte, gesetzt (Abb. 2a, b. u. c). Der Stab wurde von einem Motor angetrieben, dessen Geschwindigkeit stufenlos regulierbar war. Die Umlaufgeschwindigkeit wurde so eingestellt, daß die Kontrolltiere im Durchschnitt $^{90}/_{10}$ Sekunden auf dem Stab verblieben. Dann wurde die Zeit gestoppt, wie lange sich die einzelnen Tiere an dem Stab festhalten konnten, und zwar von dem Moment an, an dem sie nach dem Aufsetzen alleine auf dem Stab saßen bis zu dem Zeitpunkt, an dem sie auf die Unterlage fielen. Die gemessenen Zeiten wurden in zehntel Sekunden angegeben. Jede Maus wurde zu jedem der beiden Lauftermine dreimal hintereinander getestet; der Mittelwert dieser Laufzeiten ging in die spätere Berechnung ein.

Aus den gestoppten Zeiten sowohl des Irrgarten- wie auch des rotierenden Stab-Versuches wurde das arithmetische Mittel gebildet und für die jeweiligen Verdünnungsstufen und Lauftermine der t-Test, Behrens-Fischer-Test bzw. U-Test angewandt (30).

5. Histologie: Die Tiere wurden bis 48 Std. nach dem II. Lauftermin getötet. Insgesamt wurden 44 Gehirne von Mäusen mit einer durchschnittlichen Irrgartenlaufzeit von 8,95 Min am II. Termin histologisch untersucht. Nach Fixierung in Formol und Einbettung in Paraffin wurde das ganze Gehirn in transversal-anterioposterior Richtung geschnitten. Im Abstand von 150 μ wurden jeweils 5 Schnitte von 5 μ Stärke gewonnen. Dabei ergaben sich pro Gehirn etwa 30–40 Präparate mit jeweils 5 Schnitten. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, Abdeckung mit Cedax.

Bei der Auswertung der histologisch gefundenen Läsionen wurden acht Kriterien beurteilt und wie von MUSETEANU (27) im Läsionsindex zusammengefaßt. Die histologischen Befunde mit Hinweisen auf die betreffenden Abbildungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Ergebnisse

1. Beobachtung der Symptome: Obwohl alle erwarteten Symptome bei den Tieren auftraten – in Tabelle 3 werden als Beispiel die Untersuchungsergebnisse

[1] Herrn Dr. HANSEN und seiner Abteilung im Max v. Pettenkofer-Institut des Bundesgesundheitsamtes, Berlin, danke ich für die freundliche Unterstützung.

Tabelle 2. Histologische Befunde zur späteren Ermittlung des Läsionsindex mit Hinweisen auf die entsprechenden Abbildungen
Table 2. Histologic findings and trial of "index of lesions"

1. Ödem	s. Abb. 13
2. Kapillaritis	s. Abb. 9, 15
3. Unreife perivaskuläre Infiltrate	s. Abb. 6, 10, 13, 18
4. Reife perivaskuläre Infiltrate	s. Abb. 14, 15, 19
5. Gliavermehrung	s. Abb. 7
6. Gliaknötchen	s. Abb. 11
7. Diffuser Zellzerfall	s. Abb. 9, 10, 19
8. Plaques	s. Abb. 7, 8, 16, 17, 20

einer der Mäuse angegeben –, wurden die Ergebnisse dieses Vorversuches jedoch nicht weiter ausgewertet, da die Intensität der Symptome schlecht meßbar und die nur subjektiv zu beurteilenden Methoden nicht genügend aussagekräftig waren.

2. *Evasionsversuch:* Eine einfache Zeitstoppung reicht bei der angegebenen Versuchsanordnung nicht aus, um Angaben über die Erkundungsaktivität (Neugierde) der Tiere zu machen. Dazu müßte jede gerichtete Bewegung der Tiere registriert werden, was ohne apparativen Aufwand nicht möglich ist. LESTER (24) gibt außerdem an, daß das Erkundungsverhalten der Tiere durch die aktivierte Furcht (Schock des Angefaßtwerdens, Entfernung aus der Käfiggemeinschaft, veränderte Umgebung) schon gehemmt ist. So bot auch der Evasionsversuch in der beschriebenen Anordnung keine präzise auswertbaren Ergebnisse.

3. *u. 4. Irrgarten und rotierender Stab-Versuch:* In die statistische Auswertung des Irrgarten- und des rotierenden Stab-Versuches gingen alle Chargen gemein-

belle 3. Beispiel der beobachteten Symptome einer Maus bei Gelbfieberencephalitis nach Impfung geringer Viruskonzentration; Beobachtungszeitraum 8.–33. Tag p.i.
ble 3. Observed symptoms of a mouse with yellow fever encephalitis. Observing time 8–33 days p.i.

g p.i.	8.	10.	12.	14.	16.	18.	23.	28.	33.
ruhe	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+ + +
emor	?	?	?	?	–	–	–	–	–
t. aktiv	+ +	+ +	+ +	+ +	–	–	–	–	–
t. inaktiv	–	–	–	–	–	–	–	–	–
kalisation*									
Stimulierung	+	+	+	+	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
angsnagen	+	–	+	+	–	–	–	–	–
chtreaktion	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
gressivität	–	–	–	–	–	–	+	+	+

* Nach taktiler Stimulierung pfeift oder schreit das Tier.

sam ein. In der Auswertung erübrigte sich eine Trennung in Männchen und Weibchen. Die Lauftermine 40–55 Tage p. i. wurden als früher (I), die Lauftermine 97 und 160 Tage p. i. als später (II) Lauftermin zusammengefaßt.

Vergleicht man die Mittelwerte aller Tiere an den Lauferminen I und II (Tab. 4a u. b, Abb. 3a u. b) kann man feststellen, daß die Laufzeiten am II. Termin sich im rotierenden Stab-Versuch verdoppelt haben, d. h. die Tiere konnten sich doppelt so lange auf dem Stab halten wie am I. Termin. Im Irrgartenversuch ist dies nicht der Fall; der Wert hat sich sogar gering verschlechtert, d. h. die Tiere benötigen am II. Termin eine etwas längere Zeit um das Futter zu finden als am I. Termin. Jedoch ist der Zeitunterschied hier nicht so auffällig wie im rotierenden Stab-Versuch.

Tabelle 4a u. b. Durchschnittliche Laufzeit und Standardabweichung am I. und II. Termin
Table 4a + b. Mean running time and standard deviation of first and second experiment

a) Rotierender Stab-Versuch
a) rotating rod experiment

Termin	Zahl der Tiere	Laufzeit in $^1/_{10}$ Sec.	Standard-abweichung
I	271	64	69
II	263	106	142

b) Irrgartenversuch
b) labyrinth experiment

Termin	Zahl der Tiere	Laufzeit in Min.	Standard-abweichung
I	276	6,68	4,85
II	264	7,09	5,45

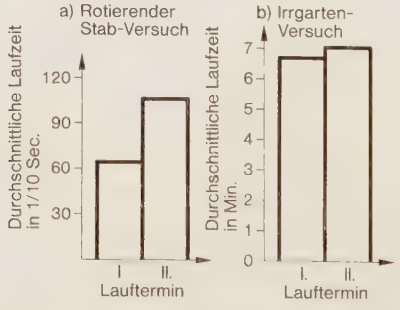

Abb. 3a u. b. Abhängigkeit der Laufzeit vom Lauftermin. Siehe dazu Tab. 4a u. b.
Fig. 3a + b. Dependence of running time to test period. See also table 4a + b.

Tabelle 5 a u. b u. Abb. 4 a u. b geben die durchschnittlichen Laufzeiten der Tiere an den beiden Lauferminen in Abhängigkeit von der Infektionsdosis an. Deutlich zeigt sich beim rotierenden Stab-Versuch die Besserung der Werte am II. Termin. Auch der rotierende Stab-Versuch macht deutlich, was schon beim Irrgartenversuch (14) auffiel: die Abhängigkeit der Laufzeit von der Virusverdünnung.

Tabelle 5 a. u. b. Vergleich der durchschnittlichen Laufzeiten an den zwei Lauferminen in Abhängigkeit von der Infektionsdosis

Table 5 a + b. Comparison of the mean running times of the two tests, dependent on the dose of infection

a) Rotierender Stab-Versuch
a) rotating rod experiment

Verd.-stufe	Tierzahl*		durchschn. Laufz. in $^1/_{10}$ Sec. I. Termin	II. Termin	Standard-Abweichung I. Termin	II. Termin
10^{-1}	9	(9)	29	48	17	40
10^{-2}	32	(29)	34	46	28	49
10^{-3}	45	(41)	50	70	28	99
10^{-4}	79	(70)	65	138	54	172
10^{-5}	107	(105)	79	119	90	142

b) Irrgartenversuch
b) labyrinth experiment

Verd.-stufe	Tierzahl*		durchschn. Laufz. in Min. I. Termin	II. Termin	Standard-Abweichung I. Termin	II. Termin
10^{-1}	9	(9)	7,82	6,30	5,42	2,17
10^{-2}	32	(30)	7,85	7,55	6,07	6,88
10^{-3}	46	(41)	6,98	8,72	4,63	5,45
10^{-4}	80	(79)	6,01	6,50	3,78	5,27
10^{-5}	109	(105)	6,75	7,02	5,14	5,54

* Der Wert in Klammern gilt für den II. Lauftermin; zwischen dem I. und II. Termin sind Tiere gestorben.

Tabelle 6 zeigt, daß ein signifikanter Unterschied zwischen den Laufzeiten der stärker infizierten Tiere (10^{-1} bis 10^{-3}) zu den Laufzeiten der weniger stark infizierten (10^{-4} und 10^{-5}) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % (5 %) besteht. Um die Aussagekraft der vorhandenen Daten zu erhöhen, wurde die Anzahl der Tiere, die vom Durchschnittsnormalwert (rotierender Stab $^{90}/_{10}$ Sekunden, Irrgarten 4,37 Minuten) abwichen, in Prozent errechnet. Dabei wird deutlich, daß der prozentuale Anteil der Tiere mit „gebesserten" Werten bei sinkender Viruskonzentration steigt. Besonders prägnant sind diese Zahlen bei den Verdünnungsstufen 10^{-4} und 10^{-5} (Tab. 7).

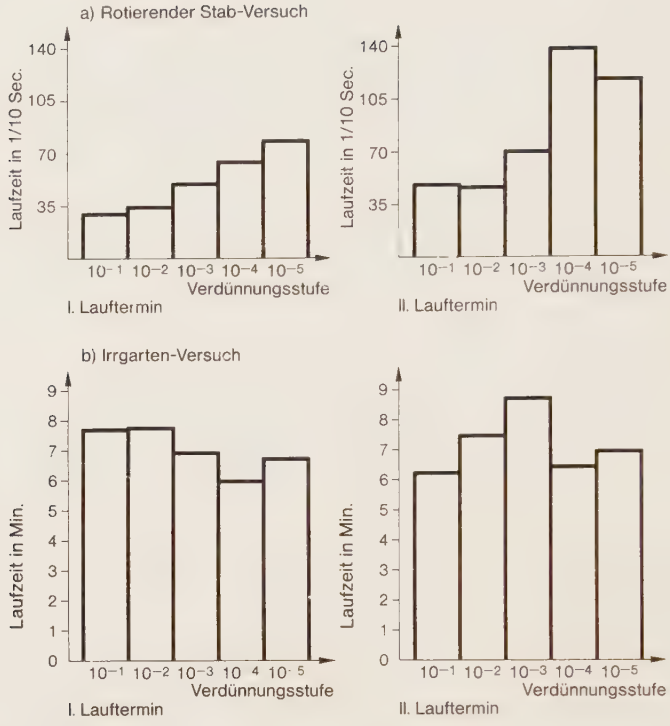

Abb. 4a u. b. Abhängigkeit der Laufzeit am I. und II. Termin von der Verdünnungsstufe.
Fig. 4a + b. Test time of first and second period, according to level of dilution.

Tabelle 6. Statistische Signifikanz der Unterschiede in der Laufzeit
Table 6. Statistical significance in the differences of the running times

Verd.-stufe	rotierender Stab Signif. zu 10^{-5} I. Termin	Signif. zu 10^{-4}* II. Termin	Irrgarten Signif. zu Normaltieren (4,37) I. Termin	II. Termin
10^{-1}	$p = 0{,}01$	$p = 0{,}05$	$p = 0$	$p = 0{,}05$
10^{-2}	$p = 0{,}01$	$p = 0{,}01$	$p = 0{,}01$	$p = 0{,}02$
10^{-3}	$p = 0{,}01$	$p = 0{,}01$	$p = 0{,}01$	$p = 0{,}05$
10^{-4}	$p = 0$	$p = 0$	$p = 0{,}01$	$p = 0{,}05$
10^{-5}	$p = 0$	$p = 0$	$p = 0$	$p = 0$

* Wert für $10^{-4} >$ als für 10^{-5}.

Tabelle 8 zeigt den Prozentwert der Tiere einer jeden Verdünnungsstufe mit Laufzeiten besser als normal bezogen auf die Gesamtzahl der pro Lauftermin getesteten Tiere. Vergleicht man beim rotierenden Stab-Versuch die Prozentzahl der

Tabelle 7. Prozentwerte der unter dem Durchschnitt (< 90/10 Sec. bzw. > 4,37 Min.) liegenden Tiere pro Virusverdünnung und Prozentwert der Besserung beim II. Lauftermin
Table 7. Percentage of the animals below average and percentage of improvement at the second running time

Verd.-stufe	rotier. Stab < 90/10 Sec. I. Termin	II. Termin	Besserung in %	Irrgarten > 4,37 Minuten I. Termin	II. Termin	Besserung in %
10^{-1}	100	88	12	66	77	− 17
10^{-2}	96	90	6	69	43	38
10^{-3}	92	81	12	67	73	− 9
10^{-4}	83	65	22	63	53	16
10^{-5}	78	41	47	64	61	5

Tabelle 8. Prozentzahl der über dem Durchschnitt > 90/10 Sec. bzw. < 4,37 Min. liegenden Tiere bezogen auf die Gesamtsumme n der getesteten Tiere
Table 8. Percentage of the animals above average in relation to the total number of tested animals

Verd.-stufe	rotierender Stab > 90/10 Sec. I. Termin (n ≐ 271)	II. Termin (n = 263)	Irrgarten < 4,37 Minuten I. Termin (n = 276)	II. Termin (n = 264)
10^{-1}	0	0,7	1,0	0,7
10^{-2}	0,3	1,0	3,0	6,0
10^{-3}	1,0	3,0	5,0	4,0
10^{-4}	5,0	10,0	10,0	13,0
10^{-5}	8,0	16,0	14,0	15,0

Tiere mit Laufzeiten > $^{90}/_{10}$ Sekunden am I. mit der am II. Lauftermin, so fällt die Verdoppelung dieser Werte auf. Es wird also eine Aussage über die Gesundung der Tiere gemacht (Tab. 8).

5. Histologie: Der von Henneberg und Museteanu (14, 27) übernommene Läsionsindex, ermittelt aus dem Verhältnis der geschädigten Partien zum Gesamtgehirn, gibt eine Übersicht über das Ausmaß der cerebralen Läsionen. Ein Beispiel für die Errechnung des Läsionsindexes ist in Abb. 5 zu sehen. Das Gehirn wurde auf Grund der gefundenen Läsionen (Läsionsindex 13,3 %) als eine evolutive Encephalitis beurteilt (Abb. 5).

In Tabelle 9 werden die sezierten Mäusegehirne aufgeführt, die dazugehörigen Laufzeiten und der ermittelte Läsionsindex angegeben. In Tabelle 10 a u. b wurden die Tiere mit einem Läsionsindex 0 % und die Tiere mit einem Läsionsindex 0,4–13,3 % in zwei Gruppen zusammengefaßt, und dazu die arithmetischen Mittel der Laufzeiten angegeben. Es zeigt sich, daß sich die Tiergruppe mit einem positiven Läsionsindex nicht so lange am Stab halten konnte wie die andere Grup-

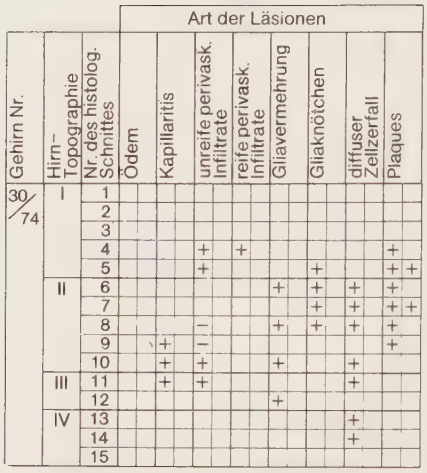

Abb. 5. Auswertung der Läsionen eines Mäusegehirns als Beispiel für die Ermittlung des Läsionsindexes.

Fig. 5. Evaluating of necrosis of a mouse's brain as an example for the findings of the "index of lesions".

pe. Die Tiere mit positivem Läsionsindex benötigten also längere Zeit um ihr Futter zu finden, als die Tiere ohne auffällige cerebrale Läsionen.

Obwohl der Läsionsindex nur auf der Abschätzung der Größe und Anzahl der Läsionen beruht, scheint durch die dazugehörigen Laufzeiten bestätigt zu werden, daß er für eine generelle Übersicht über das Ausmaß der Schäden geeignet ist.

Eine Häufung der Nekrosen trat im Ammonshorn auf (A. H.), sonst waren die in Tab. 3 angegebenen Läsionen diffus auf das Gehirn verteilt. Einige der gefundenen Läsionen sind in Abb. 6–20 mit erläuternden Angaben wiedergegeben.

Tabelle 9. Aufstellung der sezierten Mäusegehirne, ihre Laufzeiten und der dazu ermittelte Läsionsindex

Table 9. List of investigated mice-brains, their test times and the index of lesions

Sektionsnummer	Laufzeiten am rotierenden Stab in $^1/_{10}$ Sec. I. Termin	II. Termin	Laufzeiten im Irrgarten in Minuten I. Termin	II. Termin	Läsionsindex in %
1/74	13	9	2,40	6,75	3,9
2/74	32	32	3,30	5,35	1,5
3/74	125	78	4,15	3,46	0,2
4/74	14	64	6,00	6,28	1,8

Fortsetzung (Tabelle 9)

5/74	47	184	4,50	3,55	0,4
6/74	49	95	5,40	6,26	9,25
7/74	102	600	6,44	3,43	7,4
8/74	53	143	4,37	5,00	8,9
9/74	52	109	3,50	5,55	
10/74	51	108	8,56	1,10	
11/74	33	204	4,45	4,50	0,7
12/74	93	236	3,50	1,10	0,4
13/74	64	54	5,45	1,25	0,7
14/74	161	262	6,45	3,40	
15/74	88	149	7,20	2,00	
16/74	8	62	20,00	20,00	2,7
17/74	17	78	23,58	20,00	0,8
18/74	36	44	3,11	19,42	0,7
19/74	10	35	4,35	9,85	3,1
20/74	50	298	3,30	5,35	0,2
21/74	32	147	5,19	10,20	0,6
22/74	185	186	6,40	7,30	1,1
23/74	11.	112	11,50	7,42	2,7
24/74	20	600	7,09	10,19	
25/74	29	79	6,45	17,50	1,1
26/74	89	267	7,40	12,15	5,5
27/74	89	227	8,40	11,40	0,5
28/74	18	94	10,20	17,59	1,6
29/74	73	119	12,15	14,04	2,7
30/74	18	48	10,00	20,00	13,3
1/75	142	45	4,26	8,17	3,1
2/75	121	57	2,15	3,36	
3/75	30	48	4,45	3,03	
4/75	26	41	8,16	2,34	
5/75	16	24	7,05	13,25	8,0
6/75	39	38	20,00	4,00	1,5
7/75	50	11	4,11	20,00	0,7
8/75	31	20	10,06	15,31	0,4
9/75	6	34	20,00	14,01	14,2
10/75	75	23	3,10	6,10	
11/75	262	77	9,18	20,00	2,5
12/75	28	26	9,45	1,59	0,6
13/75	32	36	9,00	1,29	2,6
14/75	2	23	20,00	20,00	6,6

Tabelle 10a u. b. Läsionsindices und Laufzeiten am I. und II. Termin
Table 10a + b. Index of lesions and running times of the first and second test

a) Rotierender Stab-Versuch
a) rotating rod experiment

Tierzahl	Läsionsindex in %	arith. Mittel der Laufzeiten in $^1/_{10}$ Sec. I. Termin	II. Termin
9	0	69	155
34	0,4–13,3	54	110

b) Irrgarten
b) labyrinth experiment

Tierzahl	Läsionsindex in %	arith. Mittel der Laufzeiten in Min. I. Termin	II. Termin
9	0	5,62	4,13
34	0,4–13,3	8,46	10,19

Abb. 6–20. In Abb. 6–20 sind einige der in den Läsionsindex eingegangenen histologischen Befunde zu sehen. Es ist zu erkennen, daß sich die Läsionen über alle Regionen des ZNS verteilen. Auffällig ist das häufige Auftreten von Nekrosen neben perivaskulären Infiltraten (p. v. I.). Es ist anzunehmen, daß das p. v. I. die erste lokale Abwehr-Reaktion auf das Virus ist. Wenn diese Abwehr zu schwach ist, penetriert das Virus und es kommt zur Zerstörung der Nervenzellen, Gliaanhäufung und nachfolgenden Plaques.

Fig. 6–20. Some of histologic findings, corresponding to "index of lesion". Lesions are distributed all around the CNS. There are to observe the presence of nerve-cell-necrosis near by vascular cuffing. It is to suppose the perivascular cuffing is the first local reaction against the virus. By insufficient defensive reaction the virus penetrates and produce nerv-cell-necrosis, plaques and glia proliferation.

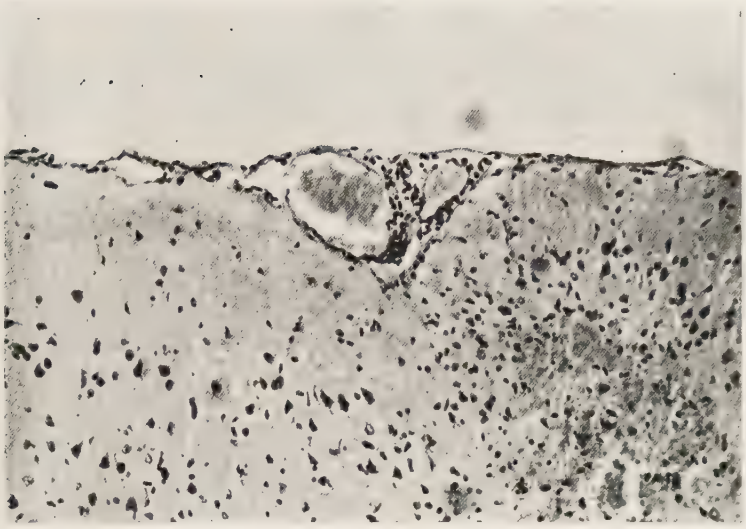

Abb. 6. W 9/75, Präp. 10. p.v.I. in den Meningen. 125 ×.
Fig. 6. Perivascular cuff on the leptomeninges. 125 ×.

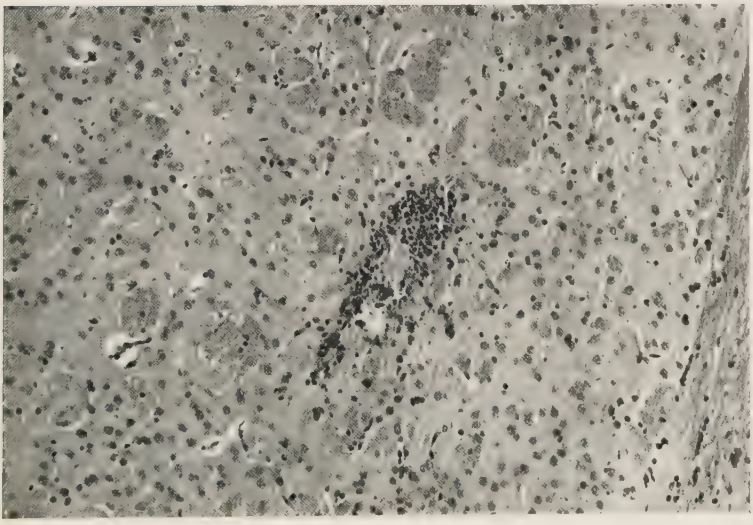

Abb. 7. W 1/74, Präp. 5. Beginn eines Plaques mit Gliavermehrung im Subcortex. 125 ×.
Fig. 7. Begin of perivascular cuffing with nodular and diffuse microglial proliferation. 125 ×.

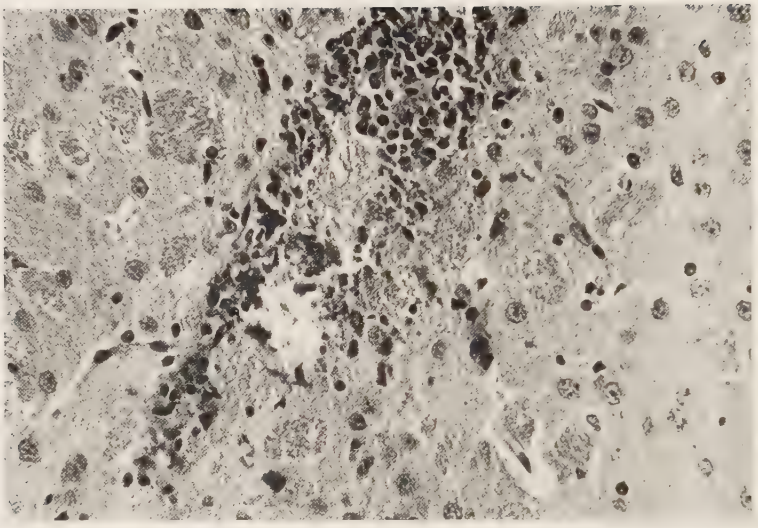

Abb. 8. Ausschnittvergrößerung des obigen Bildes. 312 ×.
Fig. 8. Enlarged section of the picture above. 312 ×.

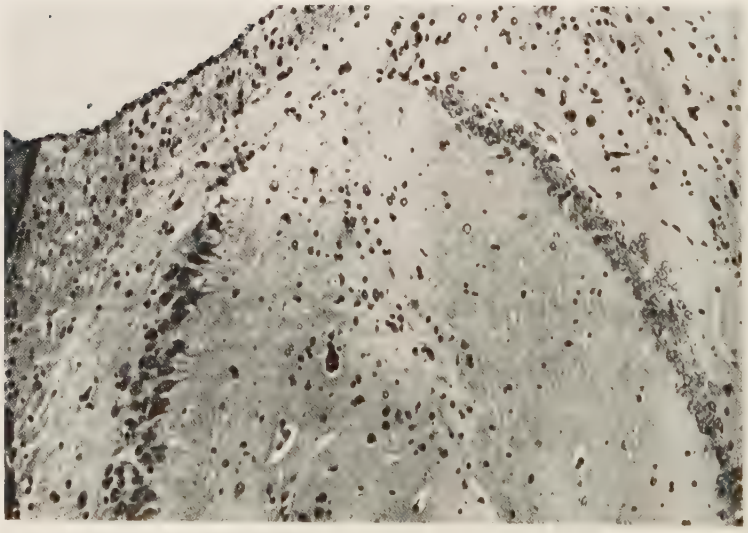

Abb. 9. W 14/75, Präp. 8. Nekrose und Sklerose im A.H. (= Ammonshorn) 125 ×.
Fig. 9. Necrosis and sclerosis in the Cornu Ammonis. 125 ×.

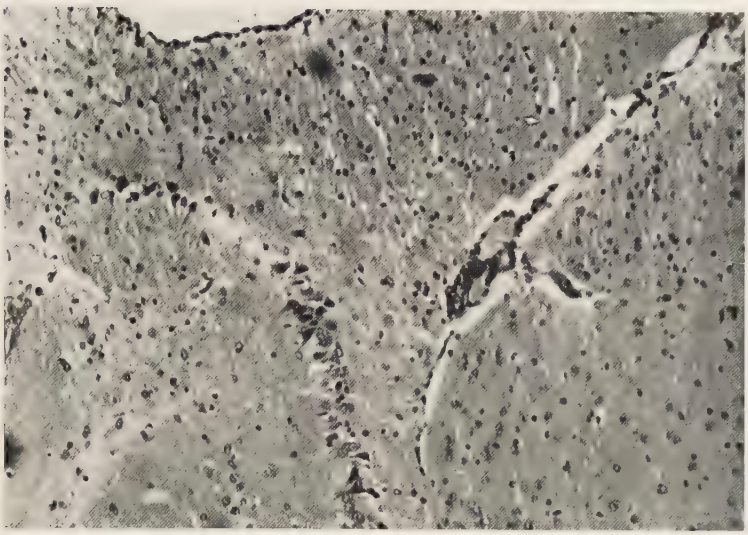

Abb. 10. W 14/75, Präp. 9. Nekrose im Ammonshorn neben einem p.v.I. 125 ×.
Fig. 10. Necrosis in the Cornu Ammonis next to perivascular cuffs. 125 ×.

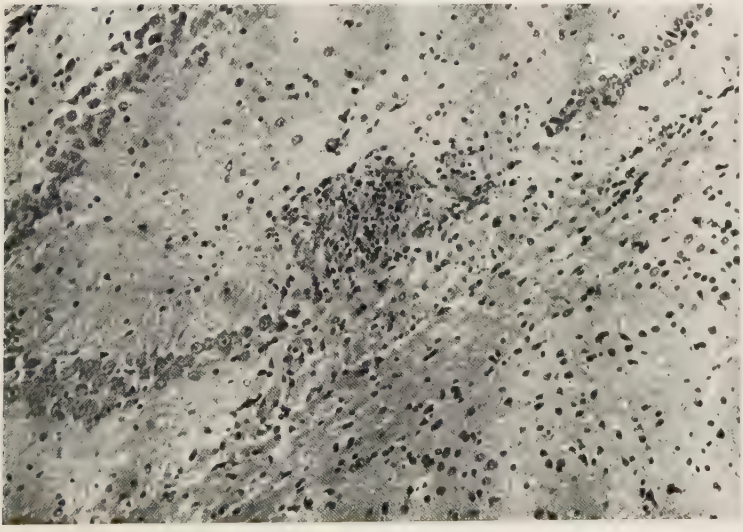

Abb. 11. W 14/75, Präp. 4. Gliaknoten im A.H. 125 ×.
Fig. 11. Nodular and diffuse microglial proliferation in the Cornu Ammonis. 125 ×.

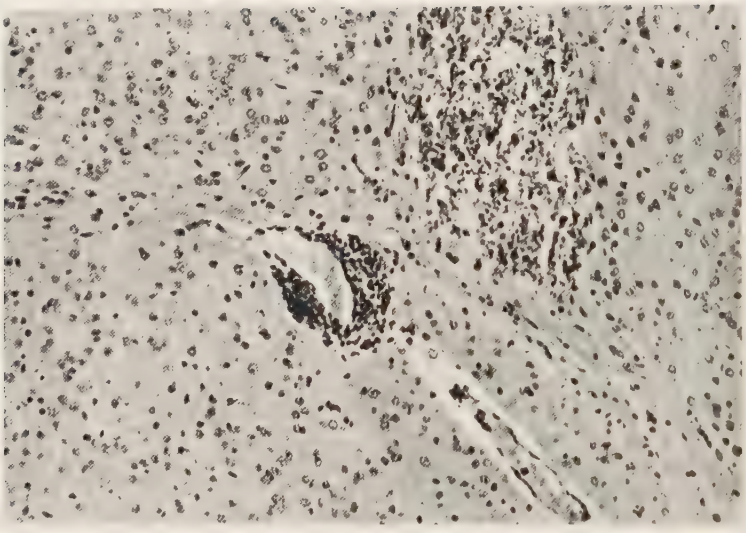

Abb. 12. W 9/75, Präp. 6. p.v.I. und Nekrose nebeneinander. 125 ×.

Fig. 12. Perivascular cuffs and cellular necrosis side by side. 125 ×.

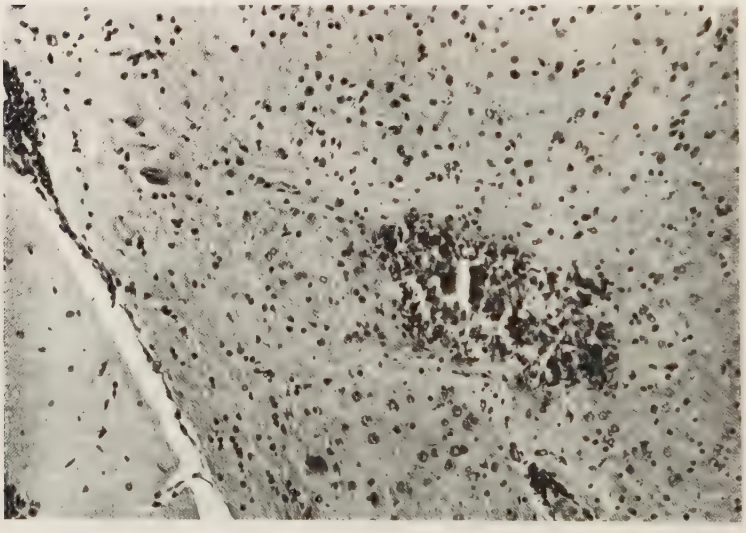

Abb. 13. W 9/75, Präp. 7. Nekrose und p.v.I. dicht nebeneinander. Bei „11 Uhr" neben dem p.v.I. Ödem. 125 ×.

Fig. 13. Cellular necrosis and perivascular cuff close together. At 11 o' clock an oedema. 125 ×.

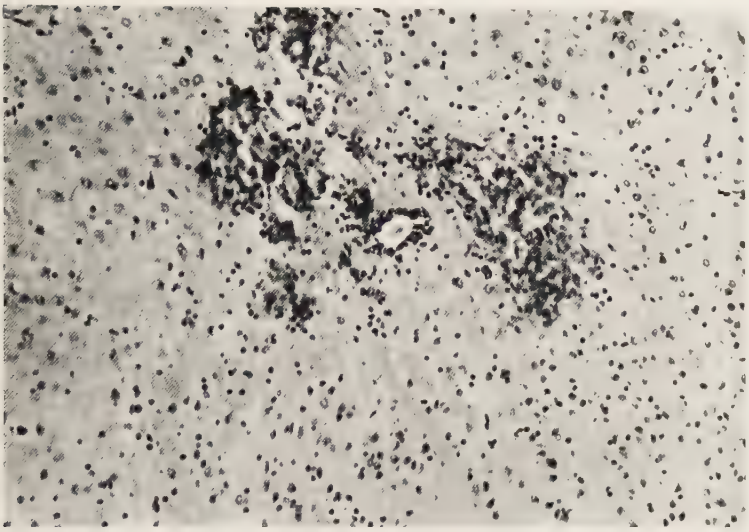

Abb. 14. W 9/75, Präp. 8. p.v.I. und Nekrose. 125 ×.
Fig. 14. Perivascular cuff and necrosis. 125 ×.

Abb. 15. W 9/75, Präp. 5. p.v.I. im Cortex. 125 ×.
Fig. 15. Perivascular cuffs in the Cortex. 125 ×.

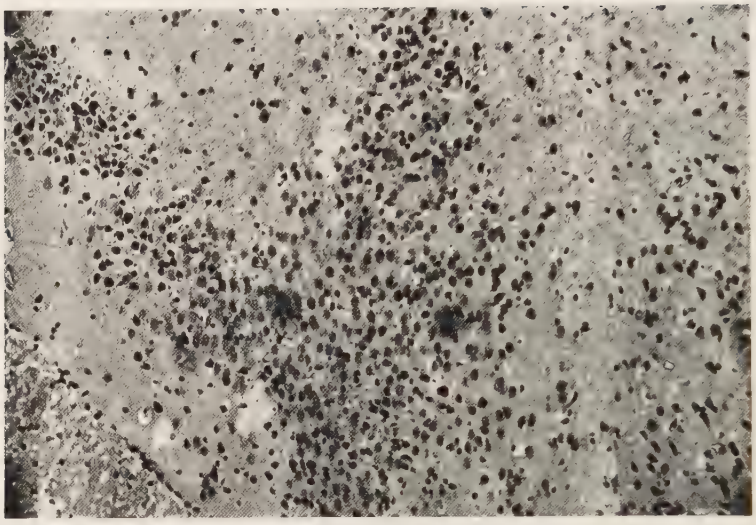

Abb. 16. W 8/74, Präp. 10. Plaques im A.H. 125 ×.

Fig. 16. Nodular and diffuse microglial proliferation in the Cornu Ammonis. 125 ×.

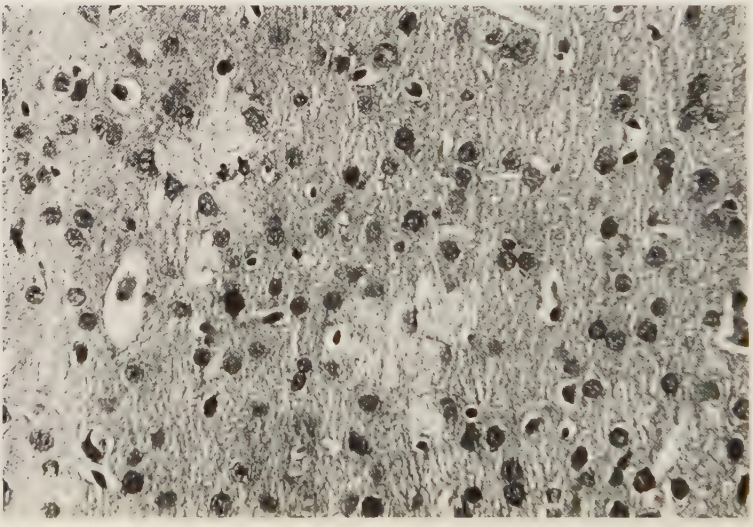

Abb. 17. W 17/74, Präp. 4. Plaques im Cortex. 312 ×.

Fig. 17. Nodular and diffuse microglial proliferation in the Cortex. 312 ×.

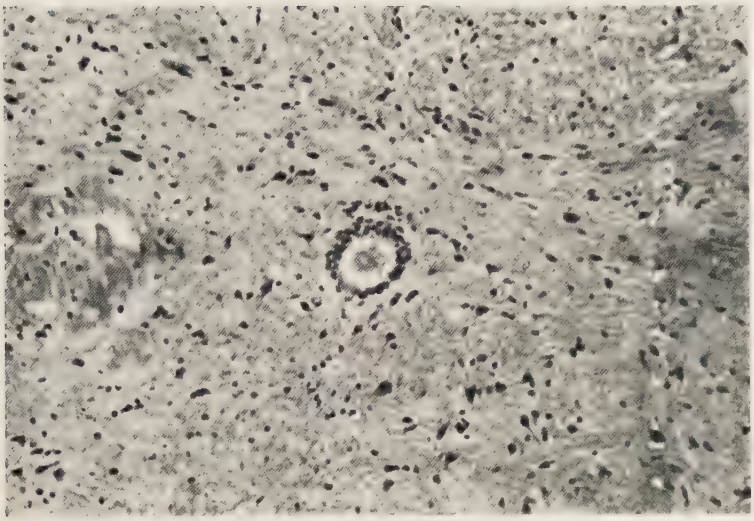

Abb. 18. W 6/74, Präp. 17. p.v.I. im Gebiet der Pons. 125 ×.
Fig. 18. Perivascular cuffs in the area of the Pons. 125 ×.

Abb. 19. W 6/74, Präp. 13. p.v.I. im Cerebellum mit Collateralenbildung. 125 ×
Fig. 19. Perivascular cuffs in the Cerebellum. 125 ×.

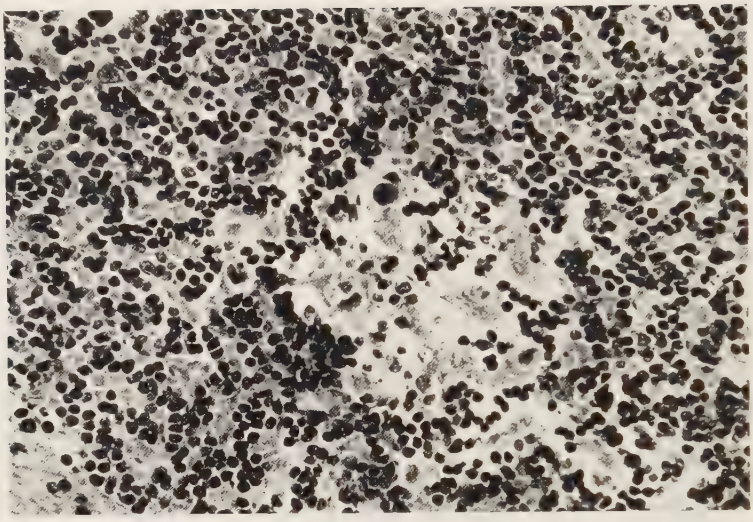

Abb. 20. W 14/75, Präp. 15. Plaques im Cerebellum. 312 ×.
Fig. 20. Plaque-necrosis in Cerebellum. 312 ×.

Diskussion und Betrachtung der Ergebnisse

Nach den vorliegenden Ergebnissen beider Modellversuche scheint die Genesung der Tiere von der inokulierten Virusverdünnung abzuhängen. Wie aus Tabelle 7 besonders beim rotierenden Stab ersichtlich ist, ist sowohl der anfänglich gesetzte Schaden von der Viruskonzentration abhängig (aufsteigende Werte von 10^{-1} nach 10^{-5}) als auch die Genesung selber. Die Zahl der am II. Lauftermin „gebesserten" Tiere ist – in Abhängigkeit von der Verdünnungsstufe – gestiegen.

Der rotierende Stab-Versuch scheint bei gleicher Signifikanz empfindlicher zu sein als der Irrgartenversuch. Dies wird besonders in der Abbildung, die die Anzahl der gebesserten Tiere in Prozent von der Gesamtsumme aller Tiere angibt, deutlich (Abb. 21 a u. b, aus Tab. 8). Nimmt man die Fläche F des jeweiligen Diagramms als Maß für die Anzahl der genesenen Tiere, so erhält man folgende Werte:

für den rotierenden Stab am	I. Termin	$F_1 = 14{,}3\ cm^2$
	II. Termin	$F_2 = 30{,}7\ cm^2$
für den Irrgarten am	I. Termin	$F_1 = 33{,}0\ cm^2$
	II. Termin	$F_2 = 38{,}7\ cm^2$.

Der Vergleich von F_1 zu F_2 beim rotierenden Stab-Versuch zeigt noch einmal deutlich, daß mehr als die doppelte Anzahl der Tiere am II. Termin genesen ist. Im Irrgartenversuch besteht zwischen F_1 und F_2 kaum ein Unterschied.

Die höhere Empfindlichkeit des rotierenden Stab-Versuches liegt aller Wahrscheinlichkeit daran, daß er nicht wie der Irrgartenversuch auf ein cerebrales Zentrum ausgerichtet ist, sondern eher ein Maß für diffuse Schäden im ZNS ist. So konnte auch die Abhängigkeit der Laufzeiten von dem Ausmaß der zentralen Läsionen durch die Histologie bestätigt werden; außer den Läsionen des Cornu

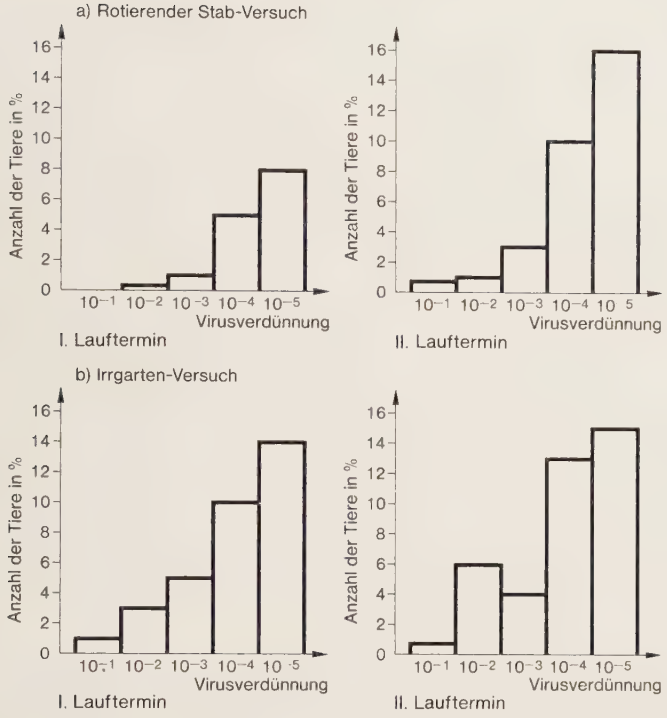

Abb. 21. Abhängigkeit der Genesung der Tiere von der Virusverdünnung und vom Lauftermin. (Weitere Angaben im Text.)
a) Rotierender Stab-Versuch. Anzahl der Tiere mit einer Laufzeit $> {}^{90}/_{10}$ Sec. in % von der Gesamtsumme der getesteten Tiere.
b) Irrgartenversuch. Anzahl der Tiere mit einer Laufzeit < 4,37 Min. in % von der Gesamtsumme der getesteten Tiere.

Fig. 21. The animals recovery depending upon the level of virus dilution and the test period. (Further details in the context).
a) Rotating rod experiment. Number of animals at a test time of ${}^{90}/_{10}$ sec in percentage to the total number of tested animals.
b) Labyrinth experiment. Number of animals at a test time of 4.36 min in percentage to total number of tested animals.

Ammonis fanden sich aber keine weiteren Läsionen, die auf ein bestimmtes Zentrum des ZNS hinwiesen. Die allgemeine geistige Leistungsminderung, die Folge der bei einer Encephalitis auftretenden diffusen Schäden des ZNS ist, läßt sich also im rotierenden Stab-Versuch besser verfolgen.

Mit dem rotierenden Stab-Versuch ist es möglich, relativ genaue Angaben über das jeweilige Krankheitsstadium der Tiere zu machen. Besonders dadurch sollte sich die Versuchsanordnung im Tierversuch zur Kontrolle der Therapie im Verlauf einer Encephalitis nach dem akuten Stadium eignen: wenn sich die Laufzeiten eines Tieres an mehreren Laufterminen signifikant bessern, ist die Therapie von Erfolg.

Analog zu dem Modell des rotierenden Stabes und dem Irrgartenversuch sollte es beim Menschen möglich sein, Methoden zu entwickeln, die Aufschluß über einen Residualschaden eines an Encephalitis erkrankten Kindes geben. So könnten diese Kinder frühzeitig gefördert und ihr Versagen unter Belastung – z. B. dem Schuleintritt – verhindert werden.

Eine weitere Konsequenz sollten die Ergebnisse der Arbeit für die Praxis haben: da festgestellt wurde, daß sowohl die Genesung der Tiere von der inokulierten Virusverdünnung abhängt, als auch der jeweilige Residualschaden, ist es besonders wichtig, eine Encephalitis schon so früh wie möglich zu erkennen und alles zu versuchen, die Ausbreitung ihrer Erreger zu verhindern, um Folgeschäden zu vermeiden.

Nur mit aller Vorsicht läßt sich mit den vorliegenden Versuchsmodellen die Frage diskutieren, ob es sich bei den postencephalitisch bei Kindern auftretenden Schäden um direkte Folgeschäden der Encephalitis oder um die Folge einer Slow Virus Infection handelt. In unseren Tierversuchen sind, da ein Großteil der untersuchten Mäusegehirne auch 160 Tage p. i. einen positiven Läsionsindex aufwies (Tab. 9), mit allergrößter Wahrscheinlichkeit die im akuten Stadium der Krankheit entstandenen Schäden und nicht eine Slow Virus Infection als Ursache für die Spätschäden anzusehen. Das würde, übertragen auf den Menschen, heißen, daß die lange Zeit nach einer Encephalitis beim Kind auftretenden Störungen als direkte Folgeschäden der Encephalitis zu werten wären.

Literatur

1. Asher, D. M.: Movement Disorders in Rhesus Monkeys after Infection with Tick-Borne Encephalitis Virus. Advances in Neurology, Vol. 10, Raven Press, New York (1975)
2. Beidler, L. M.: Handbook of Sensory Physiology, Vol. IV, p. 200 (1971)
3. Bennet, M. H.: The role of the anterior limb of the anterior comissure in olfaction. Physiol. Behav. 3 (1968) 507–515
4. Böker, W. und H. Häfner: Gewalttaten Geistesgestörter. Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg–New York (1973)
5. Boissier, J.-R., P. Simon, and C. Aron: A New Method for Rapid Screening of Minor Tranquillizers in Mice. Amer. J. Pharmacol. 4 (1968) 145–151
6. Cotzias, G. C.: Levadopa in the Treatment of Parkinsonism. J. Amer. med. Ass. 218 (1971) 1903–1908
7. Daniel, P. M.: Transmissible Degenerative Diseases of the Nervous System. President's Adress, Proc. roy. soc. Med. Sect. Neurol. 64 (1961) 687–794
8. Doose, H.: Pathogenese, klinisches Bild und Begutachtung von zerebralen Komplikationen nach der Pockenschutzimpfung. Dtsch. Ärztebl. Heft 17 (1976) 1167–1169
9. Dunham, N. W. and T. S. Mija: J. Amer. Pharm. Ass. 46 (1957) 208
10. Ehrhardt, K. J.: Leitsymptom: Konzentrationsstörungen bei Schulkindern. Dtsch. Ärztebl. Heft 46 (1975) 3179–3182
11. Freytag, E. and R. Lindenberg: 294 Medicolegal Autopsies on Epileptics. Arch. Path. 78 (1964) 274–296
12. Goldzieher, M.: Über encephalitische Gehirnveränderungen bei sogenannter Exsicose. Klin. Wschr. 9 (1930) Nr. 21
13. Gross-Selbeck, G.: Das Bild der leichten frühkindlichen Hirnschäden in der täglichen Praxis. Dtsch. Ärztebl. Heft 1 und 2 (1976) 15–20 und 56–61
14. Henneberg, G., Jutta Haase, C. Mușețeanu und G. T. Zausch: Feststellung einer Verhaltensabnormität bei Mäusen nach experimenteller Enzephalitis durch Gelbfiebervirus 17D. Modellversuch. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 234 (1976) 1–13

15. Jack, J.: Persistent infections with Herpesvirus. Progress in Medical Virology, Vol. 8, pp. 160–177. S. Karger, Basel (1974)
16. Janssen, P. A. J., C. J. E. Niemegeers and H. L. Schellekens: Is it Possible to Predict the Clinical Effects of Neuroleptic Drugs (Major Tranquillizers) from Animal Data? Arzneimitt.-Forsch. 15 (1965) 104–117
17. Juul-Jensen, P.: Epilepsy. Acta Neurol. Scand. 40, Suppl. 5 (1964) 1
18. Kasahara, S. and H. Koyama: Long term existance of rift Valley fever in immune mice. Kitasati Arch. exp. Med. 46 (1973) 105–112
19. Kimberlin, R. H.: Slow Virus Diseases of Animals and Man. Frontiers of Biology, Vol. 44, Monographs, North Holland Publishing Company, Amsterdamm–Oxford (1976)
20. Kreindler, A. und F. Nereantiu: Presse méd. 69 (1964) 1977. Aus Lässker, G. und R. Degen (siehe Nr. 23)
21. Kumar, R.: Animal models for evaluating psychotropic drugs. Psycholog. Med. 4 (1974) 353–359
22. Lange, H. und G. Thorner: Zur Neuroanatomie und Neuropathologie des Corpus Striatum, Globus Pallidus und Nucleus Subthalamicus beim Menschen. Eine morphometrische Strukturanalyse an 13 Normal- und 15 Choreagehirnen. Dissertation (1975)
23. Lässker, G. und R. Degen: Epileptische Anfallsleiden nach entzündlichen Hirnerkrankungen im Kindesalter. Z. Kinderheilk. 98 (1967) 155–168
24. Lester: Aus Tembrock, G.: Grundlagen der Tierpsychologie, S. 195. Akademie-Verlag, Berlin (1971)
25. Mușețeanu, C. und D. Visinescu: Gehirnschäden im Verlauf der akuten hyperpyretischen Toxicose. Mschr. Kinderheilk. 119 (1971) 184–188
26. Mușețeanu, C. und D. Visinescu: Beteiligung des Gehirns bei Virus-Krankheiten. 1. Mitt.: Histologische Untersuchung an Kindern mit akuter hyperpyretischer Toxicose. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 221 (1972) 439–452
27. Mușețeanu, C., Monika Ahlert, Jutta Haase und H. Voss: Beteiligung des Gehirns bei Viruskrankheiten. II. Mitt.: Der Aussagewert der experimentellen Mäuseencephalitis nach i. c. Injektion von Gelbfiebervirus 17 D für Hirnprozesse ähnlicher Morphologie. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 222 (1972) 431–445
28. Price, W. H.: Chronic disease and virus Persistence in Mice Inoculated with Kyasanur Forest Disease Virus. Virology 29 (1966) 679–681
29. Russel, W. and C. W. M. Whitty: Studies in Traumatic Epilepsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 15 (1952) 93–98
30. Sachs, L.: Statistische Auswertmethoden. 3. Auflage. Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg–New York (1972)
31. Torvik, A.: En infeksiøsis form av presenil demens. T. Norske Laegeforen. 95 (1976) 182
32. Triminakis, C.: Wien. klin. Wschr. 39 (1926) 717. Aus Lässker, G. und R. Degen (siehe Nr. 23)
33. Turner, R. A.: Screening Methods in Pharmacology, pp. 87–90. Academic Press, New York–London (1975)
34. N. N. Encephalitis: Neurotropic viral diseases surveillance. U.S. Dep. of Health, Education and Welfare, Public Health Service. Annual Summary 1963/Issued (1975)
35. N. N. 358000 behinderte Kinder. Dtsch. Ärztebl. Heft 44 (1975) 3011
36. N. N. Jedes 40. Kind körperlich, geistig oder seelisch behindert. Bundesgesundheitsblatt Nr. 25/26 (1975) 427
37. N. N. Proceedings of a Conference on Prevention of Mental Retardation Through Control of Infectious Diseases. Sune 9–11, Cherry Hill, New Jersey (1966)

Michael Welte, Haubachstr. 22, D-1000 Berlin 10

Anforderung von Sonderdrucken an das Robert Koch-Institut, Nordufer 20, D-1000 Berlin 65

Die vorliegende Arbeit wurde im Robert Koch-Institut Berlin in der Zeit vom Juni 1973 bis Herbst 1975 durchgeführt.

Das Thema erhielt ich von Herrn Prof. Dr. med. GEORG HENNEBERG, dem ich auch für die Förderung der Arbeit zu aufrichtigem Dank verpflichtet bin.

Meinen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle Herrn Dr. med. C. MUSETEANU und Frau J. HAASE für ihre umfassende und für mich sehr wertvolle Anleitung und Hilfe zum Ausdruck bringen.

Meinen Eltern

Lebenslauf

Am 7. August 1949 wurde ich als Sohn des Betriebsleiters Karl Welte und seiner Ehefrau Christa, geb. Heinrichsdorff in Tübingen (Württemberg) geboren.

Seit 1956 leben meine Eltern und ich in Berlin. Von 1956 bis 1962 besuchte ich die Grundschule, von 1962 bis 1969 die Wald-Oberschule. Dort legte ich im Februar 1969 die Reifeprüfung ab.

1971 erhielt ich eine Zulassung zum Medizinstudium, nachdem ich ein Jahr in der Krankenpflege gearbeitet hatte und zwei Semester Wirtschaftsingenieurswesen studiert hatte.

Am 18. September 1973 bestand ich die ärztliche Vorprüfung mit der Note „gut".

In der Zeit von 1973 bis zum Herbst 1975 habe ich diese Promotionsarbeit angefertigt, deren Thema ich von Herrn Professor Dr. med. GEORG HENNEBERG, dem damaligen Leiter des BGA erhalten habe. Im August 1977 legte ich die ärztliche Prüfung mit der Note „sehr gut" ab.